

PCTWORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION
International Bureau

INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(51) International Patent Classification ⁶ : A61L 29/00, 31/00	A1	(11) International Publication Number: WO 96/22114 (43) International Publication Date: 25 July 1996 (25.07.96)
(21) International Application Number: PCT/US96/00542 (22) International Filing Date: 18 January 1996 (18.01.96) (30) Priority Data: 08/374,290 18 January 1995 (18.01.95) US (71) Applicant: VITAPHORE CORPORATION [US/US]; 1505 O'Brien Drive, Menlo Park, CA 94025 (US). (72) Inventors: PACETTI, Stephen, D.; 110 E. Remington Drive, No. 35, Sunnyvale, CA 94087 (US). BOND, Emmett, L.; 175 Evandale Avenue, No. 12, Mountain View, CA 94043 (US). JUNGHER, Lisa, B.; 1348 Country Club Drive, Los Altos, CA 94024 (US). (74) Agent: SUYAT, Reginald, J.; Fish & Richardson P.C., Suite 100, 2200 Sand Hill Road, Menlo Park, CA 94025 (US).		(81) Designated States: AL, AM, AT, AU, AZ, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, HU, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, UZ, VN, ARIPO patent (KE, LS, MW, SD, SZ, UG), Eurasian patent (AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Published <i>With international search report.</i> <i>Before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of the receipt of amendments.</i>
(54) Title: AN ANTIMICROBIAL MEDICAL DEVICE AND METHOD		
(57) Abstract		
<p>The invention relates to an antimicrobial device made using polyurethane and antimicrobial agent, triclosan or a combination of triclosan with a biguanide or silver compound, that provides for a controlled release of the agent. The triclosan has the property of acting as a plasticizer in the polyurethane and being soluble therein.</p>		

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表平11-500330

(43) 公表日 平成11年(1999) 1月12日

(51) Int Cl ⁹	識別記号	F I	
A 6 1 L 31/00		A 6 1 L 31/00	Z
29/00		29/00	Z

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 20 頁)

(21) 出願番号	特願平8-522425	(71) 出願人	ヴィタフォア コーポレイション
(86) (22) 出願日	平成 8 年 (1996) 1 月 18 日		アメリカ合衆国 ニュージャージー州
(85) 翻訳文提出日	平成 9 年 (1997) 7 月 16 日		08536 プレインズボロ モーガン レー
(86) 国際出願番号	P C T / U S 9 6 / 0 0 8 4 2		ン 105
(87) 国際公開番号	W O 9 6 / 2 2 1 1 4	(72) 発明者	パチエッティー スティーヴン ディー
(87) 国際公開日	平成 8 年 (1996) 7 月 25 日		アメリカ合衆国 カリフォルニア州
(31) 優先権主張番号	0 8 / 3 7 4 , 2 9 0		94087 サニーヴェイル イースト レミ
(32) 優先日	1995 年 1 月 18 日		ントン ドライブ 110 ナンバー 35
(33) 優先権主張国	米国 (U S)	(72) 発明者	ボンド エメット エル
			アメリカ合衆国 カリフォルニア州
			94043 マウンテン ヴィュー エヴァン
			デイル アベニュー 175 ナンバー 12
		(74) 代理人	弁理士 中村 稔 (外 6 名)
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 抗菌性医療装置及び方法

(57) 【要約】

本発明は、ポリウレタン及び抗菌剤としてのトリクロサン又はトリクロサンとピグアニド又は銀化合物の組合せを使用して造られる抗菌性装置であって、抗菌剤の調節された放出を用意する装置に関する。トリクロサンは、ポリウレタン中で可溶性として作用し、ポリウレタンに溶解する性質を有する。

【特許請求の範囲】

1. 医療装置であって、ポリウレタンを含むポリマー材料、及び、前記ポリマー材料中で可塑剤として作用し、前記ポリウレタンに可溶な抗菌剤を含み、前記抗菌剤が、前記ポリマー材料に均質に混入され、前記ポリマー材料から、生物組織又は体液の存在において、前記医療装置の表面上で及び前記表面を取り囲む組織又は体液の中で微生物転移増殖を防止するのに有効な量で放出される事の特徴とする装置。
2. 前記抗菌剤がトリクロサンを含む、請求項1記載の医療装置。
3. 前記抗菌剤がトリクロサンと、ピグアニド又は銀化合物を含む、請求項1記載の医療装置。
4. 前記ポリマー材料が、75ショアーA～60ショアーDの範囲のデュロメーター値を有する、請求項2記載の医療装置。
5. 前記トリクロサンが、前記ポリマー材料の30重量%までの量で存在する、請求項4記載の医療装置。
6. 前記トリクロサンが、前記ポリマー材料の0.5～15重量%の範囲の量で存在する、請求項2記載の医療装置。
7. 前記トリクロサンが、約5重量%の量で存在し、かつ約1ppmの最少抑制濃度の微生物に対して、約45日間有効である、請求項6記載の医療装置。
8. 前記トリクロサンが、 1×10^{-4} 未満の分配係数を有する、請求項7記載の医療装置。
9. 前記トリクロサンが、前記ポリマー材料の5.0～10重量%の範囲の量で存在する、請求項6記載の医療装置。
10. 前記ポリウレタンが、脂肪族ジイソシアネート及びポリエーテル柔軟セグメントを含む、請求項1記載の医療装置。
11. 前記ポリウレタンが、芳香族ジイソシアネート及脂肪族柔軟セグメントを含む、請求項1記載の医療装置。
12. 前記ポリマー材料が、カテーテルに形成される、請求項1記載の医療装置。
13. 前記ポリマー材料が、ドレナージ管に形成される、請求項1記載の医療装置。

14. 前記ポリマー材料が、ステントに形成される、請求項1記載の医療装置。
15. 前記ポリマー材料が、シャントに形成される、請求項1記載の医療装置。
16. 抗菌性医療装置の製造方法であって、ポリウレタンと、30重量%までのトリクロサンとをブレンドする事を含み、前記トリクロサンが放出できる様に、前記ポリマー材料中に混入され、前記トリクロサンが、可塑剤として前記ポリレタンに溶解している事を特徴とする方法。
17. 前記ブレンドが、前記樹脂及びトリクロサンを、前記医療装置を造る為に押し出す事を含む、請求項16記載の方法。
18. 前記ポリウレタン樹脂が、ポリエーテル基体である、請求項16記載の方法。
19. 前記ポリマー材料が、75ショアーA～60ショアーDの範囲のデュロメーター値を有する、請求項16記載の方法。

【発明の詳細な説明】

抗菌性医療装置及び方法

発明の背景

本発明は、一般に医療装置に関し、特に、ポリマーマトリックス中に抗菌剤を混入したポリマー材料で造られた抗菌性医療装置及びその装置の製造方法に関する。

医療装置の多くは、その機械的特性及び／又は生物相溶性(biocompatibility)の観点からポリマー材料から造られている。その様な医療装置の例としては、C S Fシャント、血管移植、気管内挿入管、腹膜及び血液透析管、フォーリーカテーテル(Foley catheter)、及びあらゆる型の経皮的カテーテルが挙げられる。然しながら、身体に挿入される医療装置の使用に関して最大の医療問題は感染である。

カテーテルの場合、カテーテルが一般的に使用されているが故に、感染問題は十分に実証されている。毎年、4000万以上の入院患者の半分以上が、その医療手段の一部として使用されるカテーテルを有している。経皮的、且つ外科的に挿入された中心静脈カテーテル(CVC)は、流体、薬剤、非経口栄養の投与、及び血行力学の観察の為に使用される。経皮的カテーテルの使用は、感染に対する身体の第一の障壁である無傷の皮膚表面を崩壊する。カテーテルの設置により創られた傷口は、感染の原因となる微生物の侵入の為に直接の径路を用意する。これらの感染は、一般に、皮膚表面に転移増殖する微生物に起因する。

コアギュラーゼーネガティブスタフィロコッカス(coagulase-negative staphylococci)(CNS)は、血管経由感染の最も一般的な原因である。CNSは、通常の皮膚の生理的寄生菌の優勢メンバーとして存在し、身体に挿入される医療装置に接着して転移増殖する能力を有する。CNSは、球状グラム陽性微生物であって、様々な人間の病気の原因となる。CNSは、しばしば薬剤抵抗性となる為に、臨床医学では、特異な位置を占めるに至った。CNSは、経皮的異物の微生物環境の利用では、独特の適応性がある。一度設置されても、それらの微生物に

起因する感染を防ぐためには、装置の除去が度々必要である。

大部分のCVCは、推定期間で約1週間の急性カテーテルとして経皮的に設置される。CVCの使用で最も頻繁な生命を脅かす問題は敗血症である。その使用が比較的短時間であっても、CVCに関わる敗血症の割合は4%が一般的である。その様な感染は、平均7日の入院期間の延長につながる。また、やっかいな事に、CVC一敗血症は、10~20%の致死率を持っている。

外科的に移植されたヒックマン型カテーテル(Hickman-type catheter)の場合は、その平均期間は凡そ3~4カ月である。その結果、異物の存在が、様々な理由から、感染に対する人体の通常の免疫機構を危うくする為に、感染が常に脅威となる。免疫無防備状態の患者、特に化学療法患者にとって、感染は、治療の中止、再入院及び、それに伴う費用及び危険性は別として、埋設物除去の為に出来る追加的外科手術をもたらす事となるかも知れない。従って、その様な感染防止は、治療、特にそれが患者ケアの為に装着である医療装置に関わる場合に好ましい。

カテーテルに関わる感染問題をなくする為には多くの異なる解決方法が試みられて来た。それらの感染が、殆どの場合、カテーテル表面に転移増殖し、生物膜を形成しているバクテリアに関わるものであるから、その多くの計画は、発生からの感染防止に絞られている。1つの方法は、その表面特性を変化させて、カテーテル表面へのバクテリアの接着を減少させる事である。表面を更に親水性にする為のヒドロゲルでの被覆は短時間の使用には有効である。然しながら、この方法の最大の欠点は、脈管装置の表面が、血液中のタンパク質で悪質化する事であり、多くの微生物はポリマー及びタンパク質に対して接着能力を有するという事である。

第二の方法は、ポリマーから配達される抗菌剤を使用する方法である。これは、装置表面から拡散する化合物を用いて行う事が出来る。カテーテルを、調節された薬剤配達装置にする為には、様々な技術が利用出来る。目的の薬剤を含む被膜を使用する事が良く知られている。被膜の利点は、所望の抗菌対象物に添加する為に、最終装置に適用する事が出来る事である。然しながら、薬剤貯蔵器(drug reservoir)の大きさに制限がある欠点が存在する。簡単に適用出来る被膜の厚さ

には、実際のな約100ミクロンという制限がある。大部分の市販品は、10ミクロン厚の被膜を持つに過ぎない。

医療装置の表面に転移増殖するCNSの性病からみて、ポリマー中に抗菌剤を混入する事によって感染を防止する為の戦略は、先ず第一に、CNSに対する効力に向けられなければならない。トリクロサン(triclosan)として一般に知られている2, 4, 4'-トリクロロ-2'-ヒドロキシジフェニルエーテル薬剤は、化粧品、石鹸及び皮膚病組成物の添加剤として一般に使用される合成抗菌剤であるが、水溶解性が約10~20ppmという制限がある。

トリクロサンは、低濃度において広範な抗菌性スペクトルを有し、グラム陽性及びグラム陰性バクテリア、酵母及びその他の菌に対して活性である。又、この薬剤は、低毒性で、CNSに対して優れた活性を示す。

ここに於いて採られる方法は、医療装置を造るために使用されるポリマー材料に抗菌剤を混入する事である。然しながら、抗菌剤とポリマーとを組み合わせる場合、ポリマー材料での必要な物性を得る事はなかなか困難である。

従って、本発明の目的は、感染防止の為に、抗菌剤又は抗菌剤の組合せを混入する抗菌性医療装置を提供する事である。

本発明の他の目的は、安全且つ長期持続性の殺生物性(biocidal property)を用意する為に、調節された方法で抗菌剤を放出する抗菌性医療装置を提供する事である。

本発明の更なる目的及び効果は、以下の記述に示され、その記述から明らかであり、本発明の実施によって知る事が出来る。

発明の要旨

本発明は、ポリウレタンと、ポリマー材料形成において可塑剤として作用する抗菌剤、又は抗菌剤の組合せとを組合せたポリマー材料で造られた医療装置に係わる。抗菌剤は、ポリマー材料中に保持されて、薬剤の調節された放出の為に移動が抑制される。

又、本発明は、押し出し前又は押し出し中にポリマー樹脂中に抗菌剤をブレンドする事によって、抗菌剤を装置の中に混入する、抗菌性医療装置の製造方法を

提供する。

好ましい抗菌剤は、トリクロサンであり、これは特にスタフィロコッチに対して有効である。トリクロサンとピグアニド又は銀化合物との組合せは、又本発明の装置で使用出来る。ポリウレタン中で、トリクロサンは、微生物の広範なスペクトルによる転移増殖に対して長期持続性の保護を用意する。

ポリマー材料からの抗菌剤の調節された配達は、ポリマー材料中にトリクロサンを混入する事によって達成される。トリクロサンは、ポリウレタンに溶解し、完全に混和でき、可塑剤として作用するという予想外の物性を有する。その結果、トリクロサンは、相分離を引き起こす事なしにポリウレタン中に高濃度で混入出来る。特定のポリマーによって、トリクロサンは、ポリマー材料中で、別の可塑剤の使用を必要としなくする。トリクロサンは、加工に際してポリマーを柔軟させ、形成される装置に一定の可塑性を与える。トリクロサンは、殆どの経皮的挿入医療装置の感染源である或る種の皮膚の生理的寄生菌を殺すのに有効である。

本発明において、トリクロサンと組み合わせて使用しても良いピグアニドとしては、クロロヘキシジンアセテート、クロロヘキシジングルコネート、クロロヘキシジンヒドロクロリド及びクロロヘキシジンスルフェート及びクロロヘキシジンのその他の塩が挙げられる。本発明において、トリクロサンと組み合わせて使用しても良い銀化合物としては、銀アセテート、銀ベンゾエート、銀カーボネート、銀ヨーデート、銀ヨージド、銀ラクテート、銀ラウレート、銀ナイトレート、銀オキサイド、銀バルミテート、銀タンパク質及び銀スルファジジンが挙げられる。

本発明により造られる医療装置としては、カテーテル、ステント、シャント、ドレナージ管、及びその他の経皮的装置が挙げられる。

本発明で、「安全且つ有効な量」とは、生体組織と接触する時に望ましくない副作用を最少にして、微生物の定着及び、ここで使用されるポリマー材料の表面への接着を遅らせるか或いは防止出来る抗菌剤及び／又はそれらの混合物の量を意味する。配達される量は、目標の微生物の最少抑制濃度以上である。

図面の簡単な説明

図1は、本発明の押し出し混合された管及び5%膨潤負荷した管に対する、順次帯域移動データのグラフである。

図2は、in-vivo 研究で使用された移植サンプル管に対する、順次帯域移動データのグラフである。

図3は、in-vivo 研究で使用された移植管サンプルに対する分析データのグラフである。

発明の詳細な説明

本発明によれば、抗菌剤、即ちトリクロサンを混入する最も簡単な方法は、薬剤を、押し出し前にウレタン樹脂中に直接コンパウンドする事である。これは低価格の方法であり、得られる薬剤貯蔵器が大きい。これは、薬剤がポリマー材料と相溶性である為に、単独で行う事が出来る。更に、ポリウレタンは、簡単に三次元構造に成形される。一旦成形されたら、形成された抗菌性生成物は、沸騰水に、そして高温に穏やかに繰り返し曝露しても、形状は安定である。

本発明で、「ポリウレタン」とは、ポリイソシアネートと水酸基含有物質との縮合反応によって製造される熱可塑性ポリマーを意味し、エーテル基体のポリウレタン、エステル基体のポリウレタン、ポリ（エーテルウレタン尿素）、シリコーンウレタン、特に、ポリエーテルとの様々な組合せで使用される脂肪族又は芳香族ジイソシアネート、熱可塑性ポリウレタンを造る為の脂肪族又は芳香族ポリエステル柔軟セグメントが挙げられる。柔軟セグメントとしては、一般に室温以下のガラス転移点を持つ高分子量ポリオールが挙げられる。好ましいポリウレタンは、ポリエーテル基体か、或いは高級脂肪族である柔軟セグメント組成を有する。ポリエステル柔軟セグメントを持つポリウレタンはあまり好ましくない。

ポリウレタンは、生物相溶性、弾性及び加工性であると同時に、トリクロサンを溶解出来るものでなければならない。ポリマー材料は、トリクロサンの貯蔵器として作用し、均一な分散は、混入を最適化する為に作用する。例えば、トリクロサンは、テコフレックス80A (Tecoflex 80A)中に、相分離の問題なしに30重量%までの量で混入出来る。テコフレックスは、サーメディクス社(Thermedic

s, Inc)の登録商標であり、テコフレックス80Aは、脂肪族ジイソシアネートとポリエーテル柔軟セグメントを使用して製造された、ショアーA硬度80の熱可塑性ポリエーテルウレタンである。

本発明のポリウレタン中では、トリクロサンは可塑剤として作用する。一般に、可塑剤は、ポリマー材料を加工するに当たって、剛性、永久伸び等の物性の著しい損失をもたらす事なしにポリマー材料を柔軟し、押し出し中の流れを改善する為に使用される。又、可塑剤は、ポリマー装置のデュロメーターを下げるのに使用する事も出来る。然しながら、一般的な可塑剤は、ゆっくりと滲出して有毒な物となる。本発明のトリクロサンの使用は、この問題を軽減する。

30%以上のトリクロサンを混入すると、ポリマー材料は、柔らかくて、粘稠になり、本発明の医療装置を形成するのに適さなくなる。トリクロサンの好ましい混入量は、0.5~15.0重量%の範囲である。トリクロサンのより好ましい混入量は、1.0~10.0重量%の範囲である。トリクロサンの最も好ましい混入量は、5.0~10.0重量%の範囲である。必要とされる物性を達成する為の最終混入量は、使用されるポリマーのデュロメーターに依存する。本発明でのトリクロサンの混入量は、75ショアーA~60ショアーDのデュロメーター値に対して得る事が出来る。薬剤混入ポリマーの与えられる軟度に対しては、トリクロサンの混入は、大きなデュロメーターのポリウレタンに対して高目である。押し出しでは、抗菌剤は良好な熱安定性を有する事が必要であり、トリクロサンは、280~290℃以下では著しく分解することはないのでこの要件を満足する。トリクロサンは、高温では測定可能な蒸気圧を有する。

本発明の方法によれば、テコフレックスEG-80Aの押し出しは、一般には、約160~175℃で行われる。

本発明で示される通り、その化学的性質により、ポリウレタンからのトリクロサンの薬剤配達特性は抗菌性装置にとって好都合である。トリクロサンは、ウレタンに非常に良く溶け、ポリマー材料中を拡散出来る。トリクロサンはポリマーマトリックス中に混入され、装置が使用される時に放出される。本発明の医療装置が、先ず人体に挿入される時は、装置に直接接する薬剤の濃度は、トリクロサンの初期濃度、ポリマー及び水との間の分配係数、ウレタン中でのトリクロサン

の拡散率及び薬剤が装置から押し出される時の速度に依存する。

ここで使用される様に、分配係数は次式で示す事が出来る：

分配係数＝水中の薬剤の重量％／ポリウレタン中の薬剤の重量％

本発明によって示される通り、5％のトリクロサン混入80Aポリウレタンは、 1×10^{-4} 未満の分配係数を有する。

拡散速度に加えて、薬剤配達速度も又、水でのトリクロサンの溶解度及び水とポリウレタンとの間のその非常に低い分配係数によって制限される。これらの因子は、例えば赤血球にとって細胞毒となる飽和濃度に達する事から薬剤を保護する。食塩加リン酸緩衝液で行った測定では、トリクロサンは16 ppmの飽和濃度を有し、これは赤血球にとっては安全であり無害である。然しながら、配達速度は、ポリマー表面での薬剤濃度が、目標とする微生物の最少抑制濃度(MIC)以上であって有効となり得る様なものである。本発明の医療装置は、結果的に長期間の活性という有利な性質を有する。

ポリマー材料に抗菌剤を混入するのに使用出来る方法としては、幾つかの方法がある。例えば、樹脂ペレットをトリクロサンで、タンブラーコートする事が出来る。樹脂ペレットを、2軸スクリュウ混合機を使用してトリクロサンとコンパウンドする事も出来る。出発成分を、2軸スクリュウ装置を使用して一緒にペレット化する事も出来る。そして、樹脂ペレットを、押出機／混合装置を使用してトリクロサンとコンパウンドする事も出来る。

トリクロサンをコンパウンドする事及び一段処理工程で押し出す事が、得られる材料が高いデュロメーターを有するので好ましい。抗菌剤を樹脂中にコンパウンドするそれらの方法は、トリクロサンをポリマーマトリックス中に均一に分散、混入させる結果となる。

2軸スクリュウ混合機を使用する時は、樹脂ペレット、トリクロサン及びその他の成分、例えば充填剤及び顔料を、適当な割合で混合機に供給する事が出来る。

混合機中で成分は溶融し、混合され次いでストランドに押し出される。ストランドはペレット化して、次の処理を行う前に乾燥しても良い。上述の様にして調製された、ポリマーとトリクロサンの均質ペレットは、再溶融して、所望の形状

の医療装置に成形又は押し出しても良い。

実施例

5. 2 ± 0.4 重量%のトリクロサンを、ポリマーに直接混入したトリクロサン混入ポリウレタン管を成形した。表1は、製造した管試料を示す。管の配合は、抗菌剤の添加以外は、ストラトメディカル(Strato Medical)市販のテコフレックス製品と一般的に同じである。又、トリクロサンを混入しない管を、対照としてテストで使用する為に製造した。

表1. トリクロサン混入ポリウレタン管

1. テコフレックス EG-80A-B20	膏(293)	単一穴	0.110 x 0.065	5%トリクロ サン
2. テコフレックス EG-80A-B20	膏(293)	単一穴	0.110 x 0.065	0%トリクロ サン (対照)
3. テコフレックス EG-85A-B20	膏(293)	単一穴	0.110 x 0.065	5%トリクロ サン
4. テコフレックス EG-85A-B20	膏(293)	単一穴	0.110 x 0.065	0%トリクロ サン (対照)

使用した樹脂全てに、放射線不透過性の為の硫酸バリウムを20重量%混入した。トリクロサンはテコフレックス樹脂に直接混合し、水ペレタイザーで再ペレット化し、管形状に押し出した。押し出しは、全く問題なく行われた。トリクロサンの可塑剤効果は、その押し出しを、製造上有利な低い温度で行う事を許すものであった。

本発明で造られた管の物性を、トリクロサンと一緒に造った対照の管及び類似の市販の管と比較した。例えば、本発明の押し出し管の表面は、光学顕微鏡で検査した。本発明の管の外部及び内部表面両方共に、対照サンプル及びストラドメディカルの市販の9 Fr管サンプルより滑らかである事が分かった。室温では、薬剤混入組成物は粘稠さはなく、ブロッキング挙動も示さなかった。40℃では、

薬剤混入80A管は柔軟したがブロックにはならなかった。60℃では、85A管は僅かにブロック化したが、穴ははね返って開いた。然しながら、60℃では、80A管は、押しつぶすと閉じた状態となった。

管及び管を製造するのに使用したコンパウンドペレットの両方について、紫外線可視法(UV-vis method)で、トリクロサン含有量を分析した。表2に示された結果から、トリクロサンは、ペレット化及び押し出し処理に際して、殆ど失われず、失われても極僅かである事が明らかである。

表2

サンプル	トリクロサン%(w/w)
EG-80A-B20ペレット+トリクロサン	5.1 ± 0.1
EG-85A-B20ペレット+トリクロサン	5.5 ± 0.2
EG-80A-B20管 +トリクロサン	4.9 ± 0.03
EG-85A-B20管 +トリクロサン	5.1 ± 0.1

順次帯域移動テストは、押し出した80A及び85A管で以て行った。このテスト結果を、以下に述べる様にして調製された、「5%」溶剤膨潤させた管に対する幾つかのテストと比較した。帯域テストは、帯域内での微生物の生長及び再生産が停止するのに十分な抗菌剤の濃度を含んでいる領域を意味する「抑制帯」(zone of inhibition)を測定する為に使用される。テスト微生物は、エピデルミディス菌(staph. epidermidis)であり、血液寒天が培地であった。テストデータは、数日にわたるトリクロサンの持続した配達のあった事を示した。

図1は、帯域対時間の大きさをプロットした順次帯域移動テストのデータを示す。85A管と5%膨潤させた管は、5日のテスト期間中、同じ帯域挙動を有する事が見つかった。帯域の大きさは、薬剤配達速度に対してのみ適度に敏感である。

兎の移植in-vivo 研究：

トリクロサンが混入された膨潤ポリウレタン管を、以下に述べる様なin-vivo

研究の可能性の為に使用した。膨潤したポリウレタン管で行った帯域テストは、ブレンドした成分を使用して行ったテストに似た結果を示した。

本発明の押し出しによる、或いは押し出し前のブレンディングに似せる為の方法として使用される膨潤負荷は、トリクロサンを含む溶液にポリウレタン製品を浸し、それを乾燥し、次いで素早くすすぐ事を含む簡単な技術である。然しながら、膨潤負荷は、不均一薬剤分布を創り出す。更に、膨潤負荷の最大の欠点は、幾らかのポリマーが抽出され、押し出し潤滑剤及び熱安定剤の様なその他の添加剤が同様に滲出してしまふ事である。本発明のトリクロサンの直接ブレンドは、その様な欠点を持たない。

それらの研究の為に、名目値で「5%」及び「10%」のトリクロサンの管サンプルを膨潤負荷によって調製した。5%膨潤負荷管は、5.5~6.1重量%の範囲のトリクロサンを含み、10%膨潤負荷管は、約13.9重量%のトリクロサンを含んでいた。

膨潤負荷管を2cmのセグメントに切断し、殺菌した。管断面の穴は開けたままにした。薬剤のない管の対照の組合せも調製した。管サンプルを、白いニュージーランド産の兎の背中に筋内挿入した。移植が行われた時の時間の各点に対して、負荷管の各タイプに対して6つの管のセグメント及び2つの対照管のサンプルを調製して移植した。移植は30日、60日及び90日で行われた。繰り返し移植部位を顕微鏡的に検査し、全てのサンプルについて、良性のものを記録した。更に、移植部位につての組織病理学テストで、それらの初期の観察結果を確認した。

兎の移植研究は、材料についての長期間の生物安定性を測定する様には設計されていなかったが、それでも、テストサンプルは、薬剤と非薬剤負荷サンプルとの間の極僅かな差をも示した。時間ゼロと90日の移植を検査して、表面変化を顕微鏡で調べた。移植前で、膨潤負荷及び殺菌後では、全てのサンプル表面は、明らかに光沢があった。薬剤負荷90日移植では、光沢を失った鈍い表面になっ

ていた。対照の90日移植のサンプルでは、未だ幾分光沢を有していた。直交偏光子を持つ反射形式で、200又は500倍の顕微鏡写真を撮った。全てのサン

ブルは、幾本かの筋とごく小さなこぶの様なものを持つ表面を示した。トリクロサンは、何故にポリエーテルウレタンに関して逆効果を持つのかは、化学的根拠はない。更に、比較手段によって、テコフレックス材料の生物安定性が更に研究され、広範囲の用途に受け入れられる事が示された。

回収した移植サンプルを使用して、同様に、抑制帯域分析を行った。

図2は、帯域の大きさ対時間をプロットしたデータを示す。テスト微生物は、2つの異なるタイプの寒天、即ち、MH及び血液寒天中のエピデルミディス菌であった。90日後、10%及び5%サンプル共に未だ活性であった。図2で明らかに示される様に、10%薬剤サンプルは、5%サンプルより大きな帯域を与える。この結果は、トリクロサンの配達は、10%及び5%サンプルが、同じ大きさの帯域を持たず、又ポリマー材料中での拡散速度によって調節されるかも知れないので、水溶性だけでは調節されない事を示した。

又、ポリマー材料中でのトリクロサンの分布は、配達速度の一要因である。

更に、移植サンプルのトリクロサン含有量は、ポリマーを溶剤に溶解し、紫外線可視分光測光(UV-vis spectrophotometry)でトリクロサン濃度を測定する事によって分析した。移植サンプルからの薬剤濃度は、以下の表3に表示される。

表3

移植した管サンプルの薬剤合計(重量%)

サンプル	日	0	30	60
90				
<hr/>				
「5%」管		6.1	2.8	0.75
0.19				
「10%」管		13.9	5.5	1.62
0.61				

図3で示される通り、上記データのプロットは、指数関数的な減少を示す。上

記テストは、押し出しブレンダーされた管が、意図された通りに作用し、延長された期間にわたって、有効的である事が期待できる事を示す。約5重量%の量で存在するトリクロサンは、約1ppmのMICの微生物に対して、約45日間有効である。

本発明において、ポリウレタンとトリクロサンから造られる医療装置は、感染に対して長期の持続性防止を用意する。トリクロサンは、装置表面の転移増殖を防止する為に、CNSを含む目標の微生物の最少抑制濃度以上の量で配達される。

最後に、多くの変更及び変化が当業者には容易に行えるので、本発明を、厳格な構成及び示された操作に限定する積もりはなく、従って、全ての適当な変更及び均等物は、本発明の範囲に入るものである。

【図1】

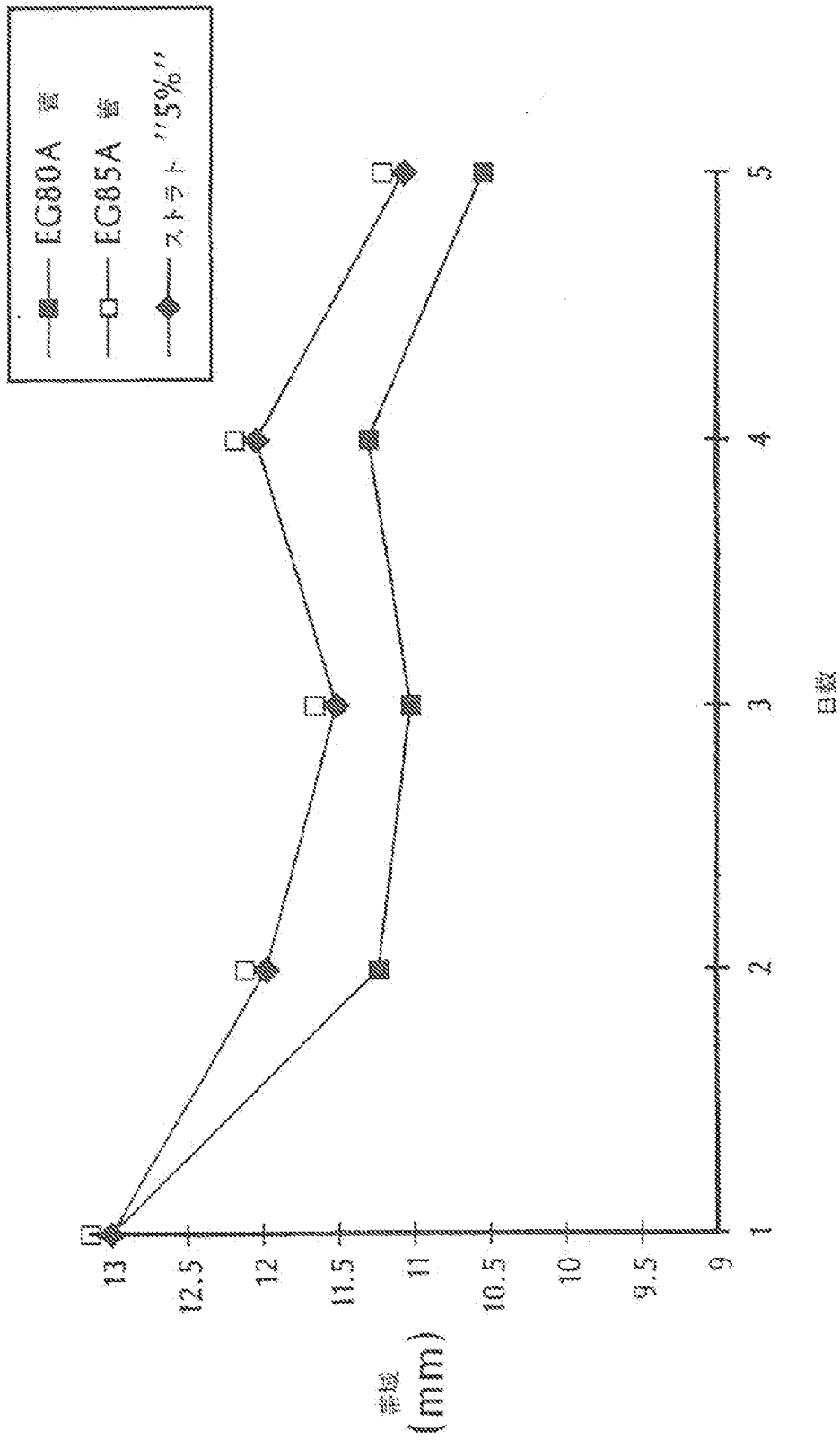


FIG.1

【図2】

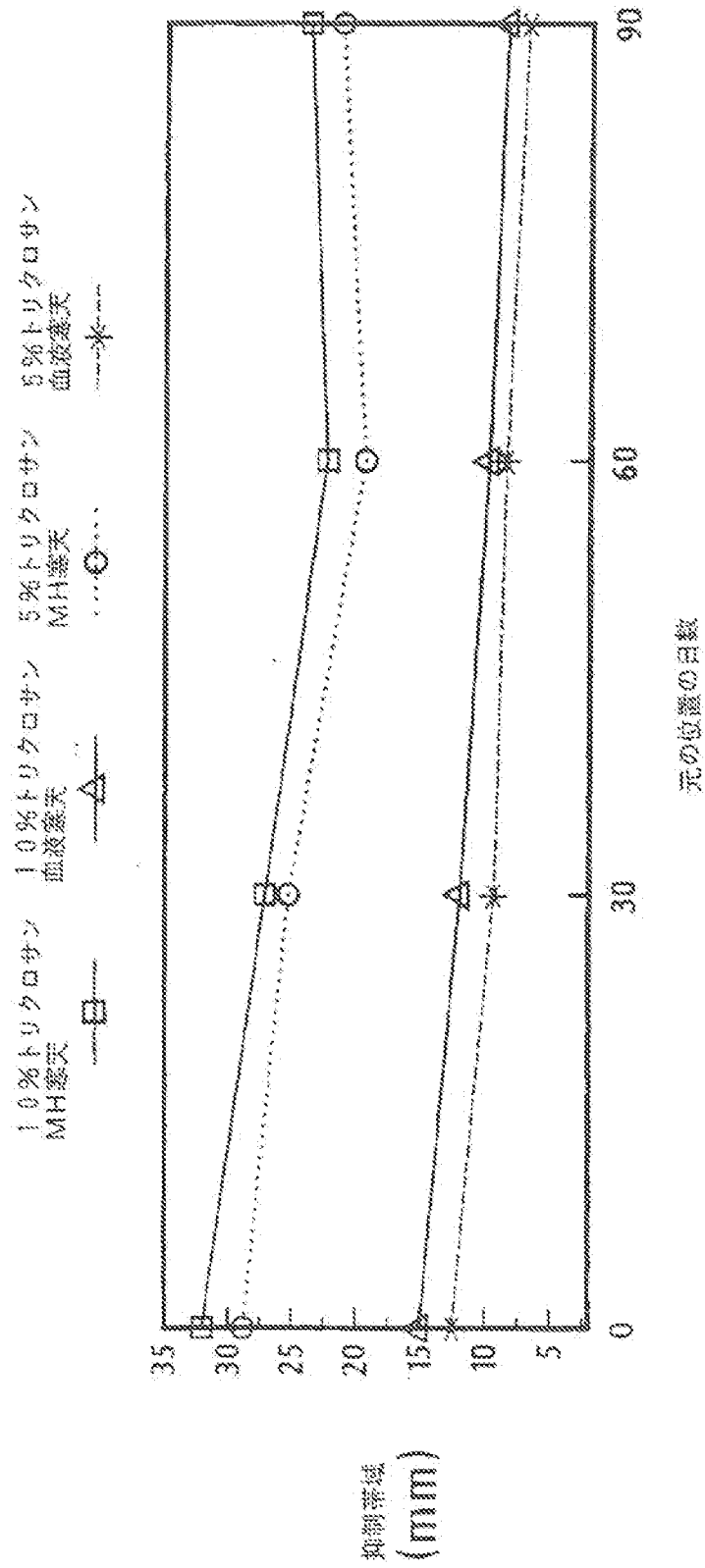


FIG.2

【図3】

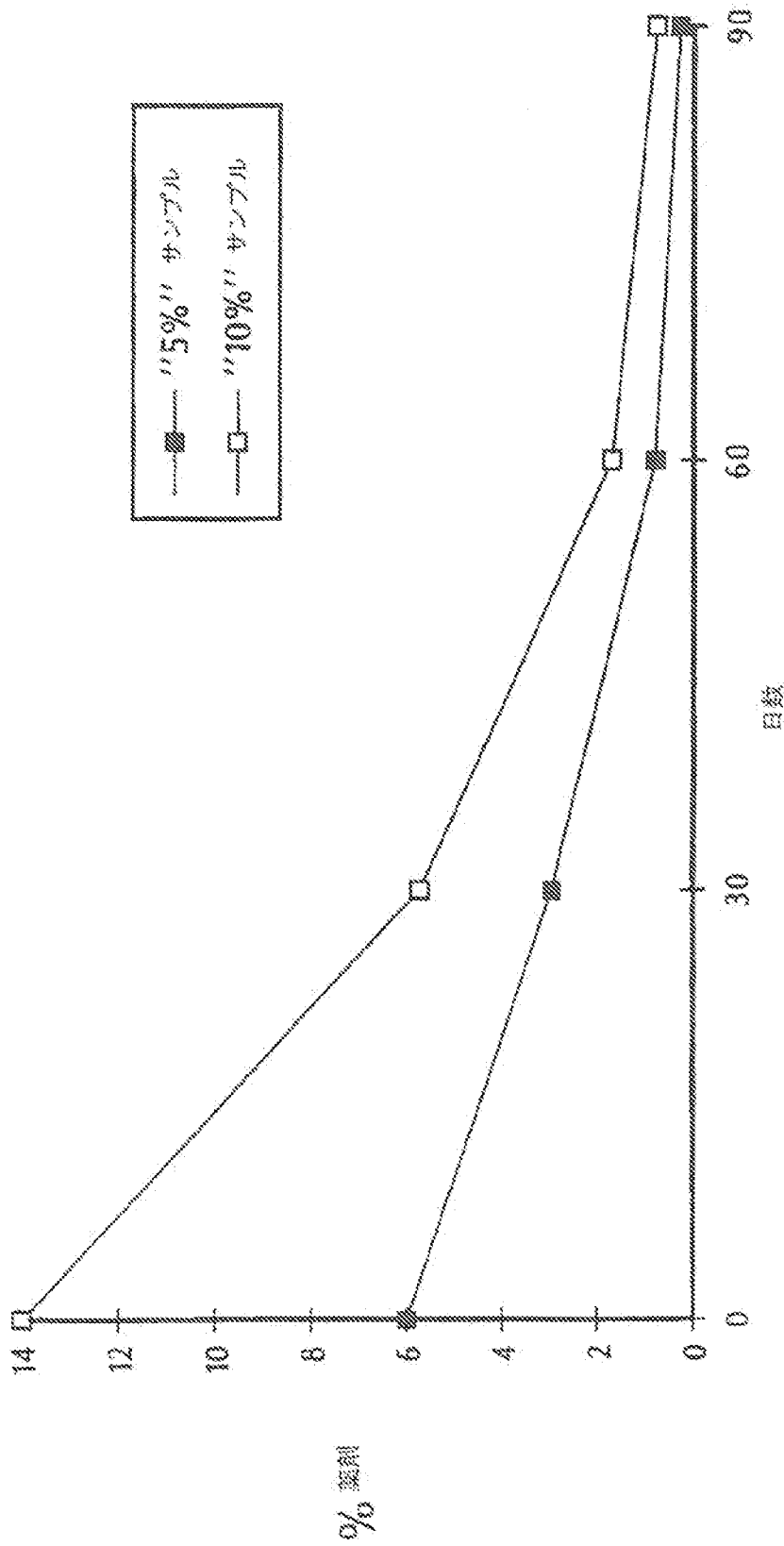


FIG. 3

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US96/00842

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(E) : A61L 28/00, 31/00 US CL : 424/400, 405, 486; 523/22; 604/264 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) U.S. : 424/400, 405, 486 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 5,091,442 A (R. MILNER) 25 February 1992, Abstract, column 1 lines 52-59, column 2 lines 46-51).	1, 2, 6-16, 18, 19
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special category of cited documents:	*T* later documents published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but used to understand the principle or theory underlying the invention *A* documents defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier documents published no later than the international filing date *L* documents which may define the state of the art in which is used to establish the novelty of the invention or other special reasons (as specified) *O* documents referring to oral disclosures, use, exhibition or other means *P* documents published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	
	X documents of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* documents of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art *G* documents members of the same patent family	
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
04 MAY 1996		15 MAY 1996
Name and mailing address of the ISA/US Commissioner of Patents and Trademarks Box PCT Washington, D.C. 20231		Authorized officer: <i>Edward J. Webman</i> EDWARD J. WEBMAN
Facsimile No. (703) 305-3230		Telephone No. (703) 305-3351

Form PCT/ISA/210 (revised sheet) (July 1992)*

フロントページの続き

(81)指定国 EP(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AP(KE, LS, MW, SD, SZ, UG), UA(AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), AL, AM, AT, AU, AZ, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, HU, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, UZ, VN

(72)発明者 ジュンゲアー リサ ビー
アメリカ合衆国 カリフォルニア州
94024 ロス アルトス カントリー ク
ラブ ドライヴ 1348